

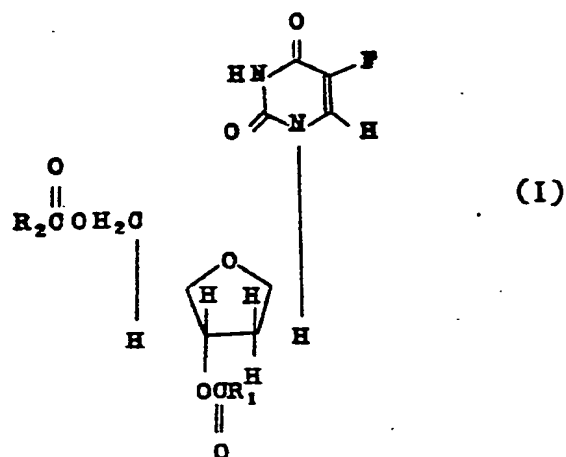
PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <sup>3</sup> C07H 19/06, A61K 31/70	A1	(11) 国際公開番号 WO 85/ 00608  (43) 国際公開日 1985年2月14日 (14. 02. 85)
(21) 国際出願番号 PCT/JP84/00368 (22) 国際出願日 1984年7月19日 (19. 07. 84) (31) 優先権主張番号 特願昭58-130756 特願昭59-8480 (32) 優先日 1983年7月20日 (20. 07. 83) 1984年1月23日 (23. 01. 84) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市東区南本町1丁目11番地 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/ 出願人 (米国についてののみ) 川口健夫 (KAWAGUCHI, Takeo) [JP/JP] 〒168 東京都杉並区久我山2丁目5番23号 Tokyo, (JP) 斉藤政彦 (SAITO, Masahiko) [JP/JP] 〒359 埼玉県所沢市北秋津876-2 所沢コーポラスC-1006 Saitama, (JP) 鈴木嘉樹 (SUZUKI, Yoshiki) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平5丁目20番2号 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 前田純博, 外 (MAYEDA, Sumihiro et al.) 〒100 東京都千代田区千代田2丁目1番1号 帝人株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: ANTINEOPLASTIC AGENT (54) 発明の名称 抗腫瘍剤  <div style="text-align: center;"> </div> (57) Abstract <p>5-Fluoro-2'-deoxyuridine derivatives represented by formula (I), wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> may be the same or different and each represents a C<sub>1-18</sub> alkyl group having a carboxy group as a substituent, a process for their preparation, and antineoplastic agents containing as effective ingredient a 5-fluoro-2'-deoxyuridine derivative of the general formula (I) wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined above or each represents an alkyl group containing 9 to 14 carbon atoms.</p>		

(57) 要約



上記式(I)において、 $R_1$ 、 $R_2$  が同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ～ 18 のアルキル基を表わす 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン誘導体、その製造方法および上記式(I)において、 $R_1$ 、 $R_2$  が同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ～ 18 のアルキル基、または炭素数 9 ～ 14 のアルキル基を表わす 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン誘導体を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	ML	マリ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MW	マラウイ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NL	オランダ
BR	ブラジル	IT	イタリア	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	JP	日本	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SD	スーダン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SE	スウェーデン
CH	スイス	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CN	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソビエト連邦
DE	西ドイツ	LU	ルクセンブルグ	TD	チャド
DK	デンマーク	MC	モナコ	TG	トーゴ
FI	フィンランド	MG	マダガスカル	US	米国

## 明 細 書

## 発 明 の 名 称

## 抗 腫 瘍 剤

## 技 術 分 野

- 5           本発明は抗腫瘍剤に関するものである。更に詳細には、本発明は、低用量で高水準の抗腫瘍効果を示しかつ安全性に於いて著しく優れており、生体内での5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの徐放化性能に於いても優れた5-フルオロ-2'-
- 10           デオキシウリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

## 背 景 技 術

- 5-フルオロウラシルは抗腫瘍作用を有する化合物として知られており、その作用機序は、生体内で5-フルオロウリジンモノホスフェート、5-
- 15           フルオロウリジンジホスフェート、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェートへと代謝され、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェートがチミジレートシンセターゼの
- 20           作用を阻害するため、抗腫瘍効果を発現することが知られている。また5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェートは5-フルオロ-2'-デオキシウリジンへ代謝される。



これら代謝産物のひとつである 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンも抗腫瘍活性を有する化合物として知られている。しかしながら、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは試験管内(in vitro)の試験では強力な抗腫瘍効果を有するが、担癌動物を用いた in vivo の試験では 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの抗腫瘍効果は十分ではないことが報告されている [Cancer Research, 19, 494(1959); Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 97, 470(1958); Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 104, 127(1960); Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 575 (1958)]。

この原因としては、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは生体内に投与されたとき、その半減期が著しく短く、腫瘍細胞との接触時間が十分でないことによると考えられている [Cancer Research, 32, 1045(1972), Clin. Pharmacol. Ther., 5, 581(1964), Cancer Research, 38, 3479(1978), Bull. Cancer (Paris), 66, 67(1979), Bull. Cancer (Paris), 66, 75(1979), Europ. J. Cancer, 16, 1087(1980)]。

このような欠点を改善するために、現在まで種々の 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の研究がなされている。



例えば、3位をアシル化した3-アシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン（特開昭54-163586号公報）、3位及び3', 5'位をアシル化した3-アシル-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン（特開昭56-113797号公報，特開昭56-113795号公報）などが知られている。しかしながら、これらの誘導体は抗腫瘍効果の増強が十分ではなく、また安全性（治療係数）に於いても難点がある。

3'位及び5'位をアルカノイル基でアシル化した3', 5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが抗腫瘍活性を有することも報告されている（*Biochemical Pharmacology*, 14, 1605(1965)）。この報告によれば3', 5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンはいずれも、親化合物の5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが抗腫瘍効果を示す10~40 mg/kg/日の投与量の範囲で活性測定を試みているだけで、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べ有意に高水準抗腫瘍効果と高い治療係数を有することを見い出すには至っていない。

3'位及び5'位をアルカノイル基でアシル化した3', 5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンであつて特にアセチル（C<sub>2</sub>），プロパノ



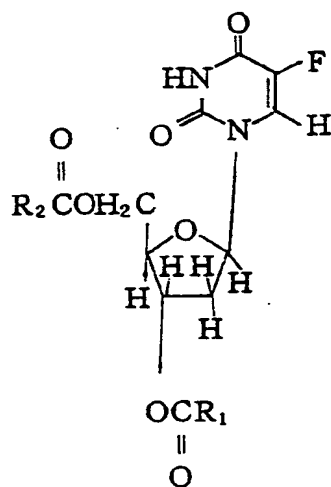
イル (C<sub>3</sub>) , ブタノイル (C<sub>4</sub>) , ヘキサノイル (C<sub>6</sub>) , パルミトイル基でアシル化した 3' , 5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンについては、Cancer Chemother. Pharmacol.,

5 (1981) 6, 19~23 に、これら 3' , 5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べ低用量で抗腫瘍効果を有することが示されている。しかしながらこれらの 3' , 5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは、治療係数に関しては、  
10 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べ 2 ~ 3 倍程度の改善を示しているにすぎない。

#### 発明の開示

本発明では下記式〔I〕

15



〔I〕

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基、または炭素数9～14のアルキル基を表わす。

5       で示される5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤が提供される。

10       本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は、低用量で高水準の抗腫瘍効果を示しかつ安全性（治療係数）に於いて著しく優れており、生体内での5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの徐放化性能に於いても優れた化合物である。本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体で、 $R_1$ 、 $R_2$ が、置換基としてカルボキシル基を  
15       有する炭素数1～18のアルキル基である化合物は、新規化合物である。

発明を実施するための最良の形態

20       本発明の前記式〔1〕で表わされる5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の $R_1$ 、 $R_2$ は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基、または炭素数9～14のアルキル基を表わす。置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基のアルキル基としては、直鎖状もしくは分岐状



のアルキル基がある。カルボキシル基は、かかるアルキル基の末端炭素原子に置換していてもよく、末端炭素原子以外の炭素原子に置換していてもよい。カルボキシル基はアルキル基に1ヶ置換しているのが好ましい。置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基としては例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、7-カルボキシヘプチル、8-カルボキシオクチル、9-カルボキシノニル、10-カルボキシデカニル、11-カルボキシウンデカニル、12-カルボキシドデカニル、13-カルボキシトリデカニル、14-カルボキシテトラデカニル、15-カルボキシペンタデカニル、16-カルボキシヘキサデカニル、17-カルボキシヘプタデカニル、18-カルボキシオクタデカニル、3-カルボキシ-3-メチルブチル、2-カルボキシデカニル、2-カルボキシドデカニル、2-カルボキシテトラデカニル等が挙げられる。

炭素数9～14のアルキル基としては、例えばノナニル、デカニル、ウンデカニル、ドデカニル、トリデカニル、テトラデカニル等が挙げられ、特にノナニル、ウンデカニル、トリデカニルが好ま





しい。

- 本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は薬理学的に許容される塩であつてもよい。薬理学的に許容される塩としては、 $R_1$ 、 $R_2$ が置換
- 5 基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基である場合には、カルボキシル基の塩であつてもよく、このような塩としては例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩などの2価もしくは3価の金属塩；アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、モノメチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、モルホリウム塩、ピペリジニウム塩などの有機塩などが挙げられる。
- 10 薬理学的に許容される塩としては、3位の窒素原子と酸との酸付加塩でもよく、かかる酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸；酢酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、マレイン酸などの有機カルボン酸；
- 15 メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸等が挙げられる。
- 20

本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の具体例としては例えば次の化合物が挙げ



られる。

- 3', 5'-ジマロニル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン
- 3', 5'-ジスクシニル-5-フルオロ-2'-  
5 デオキシウリジン
- 3', 5'-ジグルタリル-5-フルオロ-2'-  
デオキシウリジン
- 3', 5'-ジアデイル-5-フルオロ-2'-  
デオキシウリジン
- 10 3', 5'-ジピメリル-5-フルオロ-2'-  
デオキシウリジン
- 3', 5'-ジスベリル-5-フルオロ-2'-  
デオキシウリジン
- 3', 5'-ジスベシル-5-フルオロ-2'-  
15 デオキシウリジン
- 3', 5'-ジデカノイル-5-フルオロ-2'-  
デオキシウリジン
- 3', 5'-ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-  
-デオキシウリジン
- 20 3', 5'-ジテトラデカノイル-5-フルオロ  
-2'-デオキシウリジン

本発明によれば、一般式〔I〕で示される5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は、その抗腫瘍効果をマウス白血病細胞L1210を移植した



担癌マウスの延命効果で調べると、5-フルオロ  
-2'-デオキシウリジンが抗腫瘍効果を示す用量  
の10分の1~130分の1という極めて低用量で  
強い延命効果を示す。また、マウス白血病細胞  
5 L1210を移植した担癌マウスの生存日数を〔最大  
増加させるに要する投与量 (ILS<sub>max</sub>) / 30% 増  
加させるに要する投与量 (ILS<sub>30</sub>)〕で示される治療  
係数は親化合物である5-フルオロ-2'-デオキ  
シウリジンの5~20倍高いことが明らかとなつ  
た。  
10

更に、本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウ  
リジン誘導体は、ブタ肝エステラーゼ等を用いた  
in vitro の系で、酵素反応によつて徐々に5-  
フルオロ-2'-デオキシウリジンを放出すること  
15 が明らかとなつた。

このことは生体内での半減期がきわめて短い5  
-フルオロ-2'-デオキシウリジンを本発明の5  
-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は生体  
内で徐々に放出することによつて長時間にわたつ  
て腫瘍細胞と5-フルオロ-2'-デオキシウリジ  
20 ンを接触させられると考えられ、本発明の化合物  
の高い抗腫瘍効果を裏付けている。

本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン  
誘導体は上述のとおり、優れた抗腫瘍効果を有す



るものであり、従つて本発明によれば一般式〔I〕  
で表わされる 5-フルオロ-2'-デオキシウリジ  
ン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤が提供される。

5 本発明の 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン  
誘導体は、経口的にあるいは皮下、筋肉内、静脈  
内、経皮、直腸内等の非経口的に投与される。な  
かでも経口、静脈内投与が好適である。経口投与  
の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散  
10 剤、液剤、懸濁剤、乳化剤、リポソーム剤、カプ  
セル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、  
結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース  
などの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メ  
チルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギ  
15 ン酸ナトリウムなどの結合剤；カルボキシメチル  
セルロースカルシウム、デンプンなどの崩壊剤等  
を用いて通常の方法により成形することができる。  
丸剤、散剤、顆粒剤も同様に上記の賦形剤等を用  
いて通常の方法によつて成形することができる。  
20 液剤、懸濁剤は例えばトリカブリン、トリアセ  
チン、トリラウリンなどのグリセリンエステル類  
；ココナッツ油、分画ココナッツ油などの植物油  
；エタノールなどのアルコール類などを用いて通  
常の方法によつて成形される。カプセル剤は顆粒

剤，散剤などをハードゼラチンカプセルに充填することによつて、あるいは液剤をソフトゼラチンカプセルに充填することによつて成形される。

5 皮下，筋肉内，静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶液剤，懸濁剤，乳化剤，リボ  
ソーム剤などの形態にある注射剤がある。非水溶性溶液剤，懸濁剤は、例えばプロピレングリコール，ポリエチレングリコール，オリーブ油，オレ  
10 イン酸エチルなどが用いられ、これらに必要な応じて防腐剤，安定剤などが添加される。水性溶液剤の場合には、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，  
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート，  
ポリオキシエチレンヒマシ油，ポリソルベート  
15 20，ポリソルベート80，ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの界面活性剤を可  
溶化剤として加えることができる。乳化剤およびリボソーム剤の形成のために用いる脂質は、植物  
油，レシチン，ホスファチジルエタノールアミン，  
ホスファチジルイノシトール，ホスファチジルセ  
20 リン，スフィンゴミエリン，ホスファチジン酸コレステロールなどがあげられる。乳化剤およびリ  
ボソーム剤の安定化剤としてはデキストラン，アルブミン，ビニル重合体，非イオン性界面活性剤，  
ゼラチン，ヒドロキシエチル澱粉などが用いられ

る。注射剤は通常バクテリア保留フィルターをと  
おす濾過，殺菌剤の配合等の処理を適宜行うこと  
によつて無菌化される。

5 経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリ  
ーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油，オリ  
ーブ油などの脂肪油，ワセリン等を用いて通常  
の方法により成形され、クリーム剤は脂肪油ある  
いはジエチレングリコール，ソルビタンモノ脂肪  
酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法  
10 によつて成形される。

直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセル  
あるいはカカオ脂等を用いた坐剤などが用いられ  
る。

本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン  
15 誘導体の投与量は、患者の年齢，性別，疾患の程  
度，剤型などによつて異なるが、通常0.005~9  
mg/kg/日、好ましくは0.01~4mg/kg/日である。

本発明の薬剤中に含有せしめる5-フルオロ-  
2'-デオキシウリジン誘導体の量は、かかる投与  
20 量から決定される。例えば錠剤，カプセル剤，注  
射剤などの剤型中に通常0.1~180mg、好ましく  
は0.2~80mgの5-フルオロ-2'-デオキシウリ  
ジン誘導体が含有される。

本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン



誘導体は2種以上を適宜選択して併用投与すること  
とも出来る。

一般式〔I〕で表わされる本発明の5-フルオロ  
-2'-デオキシウリジン誘導体で、 $R_1$ 、 $R_2$ が炭素  
5 数9～14のアルキル基である場合の化合物は、  
例えば、Biochemical Pharmacology, 14, 1605

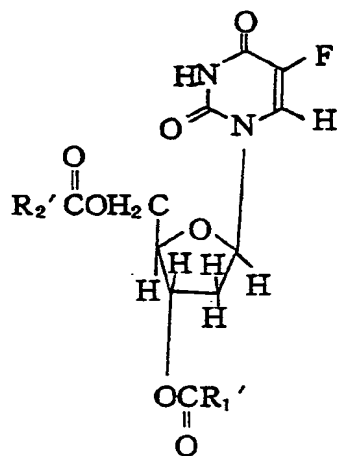
(1965)に示されている如く、いずれも公知の方  
法で合成することができる。すなわち、例えば5  
-フルオロ-2'-デオキシウリジンと対応する酸  
10 ハロゲン化物又は酸無水物とを、ピリジン、トリ  
アルキルアミン等の有機塩基の存在下に反応せし  
める通常の方法によつて合成することができる。

$R_1$ 、 $R_2$ が炭素数9、11、13のアルキル基で  
ある本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジ  
ン誘導体は Biochemical Pharmacology, 14, 1605  
15 (1965)に具体的に開示されており公知化合物で  
ある。

一般式〔I〕で表わされる本発明の5-フルオロ  
-2'-デオキシウリジン誘導体で、 $R_1$ 、 $R_2$ が、置  
20 換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18  
のアルキル基である場合、すなわち下記式〔I'〕



14



[I']

式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$  は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表わす。

5      で表わされる 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩は新規化合物である。

かかる化合物は、次の方法によつて合成することができる。

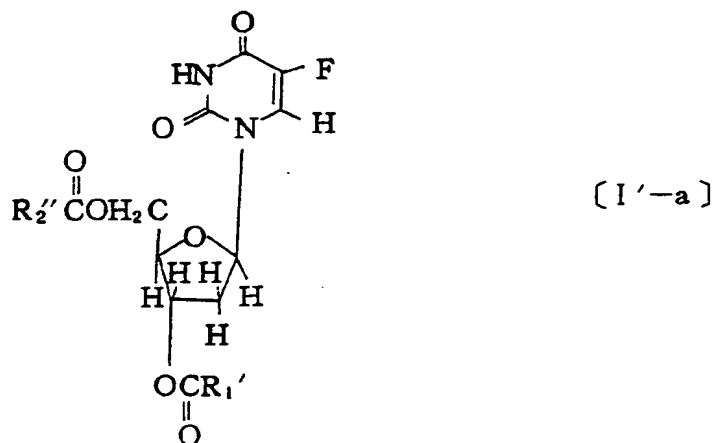
10





(i)  $R_1'$  と  $R_2'$  が同一の場合

$R_1'$  と  $R_2'$  が同じ場合すなわち下記式 [I'-a]

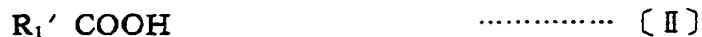


5

〔式中、 $R_1'$ 、 $R_2''$  は同じであり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表わす〕

で表わされる 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンと下記式 [II]

10



〔 $R_1'$  は上記に同じ〕

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体を塩基の存在下で反応させることによつて製造することができる。

15

式 [II] のカルボン酸の反応性誘導体としては、対応する酸塩化物、酸臭化物などの酸ハロゲン化物、酸無水物、混合酢無水物、活性化エステ



ル又は活性化酸アミド等が挙げられる。なかでも酸塩化物，酸臭化物などの酸ハロゲン化物が好ましい。

カルボン酸もしくはその反応性誘導体と5-フルオロ-2'-デオキシウリジンとを反応せしめる際に用いる塩基としては例えば、トリメチルアミン，トリエチルアミン，トリブチルアミン，ピリジン，N-メチルモルホリン，2,6-ルチジン，N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基類；炭酸アルカリ，酢酸アルカリなどの無機塩基類が挙げられる。なかでもピリジン，トリエチルアミンなどの有機塩基類が好ましい。反応溶媒としては、塩基として有機塩基類を用いるときは、有機塩基類がそのまま溶媒として使用される。有機塩基類のほかには例えば、エチルエーテル，テトラヒドロフラン，ジオキサンなどのエーテル類；塩化メチレン，四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン，トルエン等の芳香族炭化水素類などの非極性溶媒が好ましい溶媒として挙げられる。反応せしめる際の使用量は、一般式〔Ⅱ〕で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体は、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに対して2倍モル以上用いられ、また塩基は2倍モル以上用

いられる。反応温度は、反応の初期には氷冷下で行い、次いで室温で反応を行うのが好ましい。反応時間は、反応する化合物の種類、量等によつて異なるが、通常1～5時間程度である。

5           かくして本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体を得られるが、更に必要に応じて、薬理学的に許容される塩を得るために塩生成反応に付してもよい。塩生成反応は通常の方法によつて行われる。例えば水酸化ナトリウム、  
10           水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、アンモニア、トリメチルアミン、モノエタノールアミン、モルホリンなどを5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体と通常の方法で中和反応せしめることによつて5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の分子中のカルボキシル基の塩が得  
15           られる。

          5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体と、無機酸、有機カルボン酸、有機スルホン酸等とを、有機溶媒中で接触せしめることによつて5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の酸付加塩を得ることができる。  
20

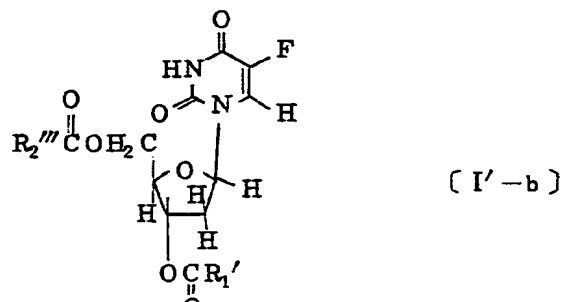
          反応後に目的物を単離精製するには、通常の方法、例えば再結晶、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等の手段によつて行



うことができる。

(ii)  $R_1'$  と  $R_2'$  が異なる場合

$R_1'$  と  $R_2'$  が異なる場合すなわち下記式 (I'-b)

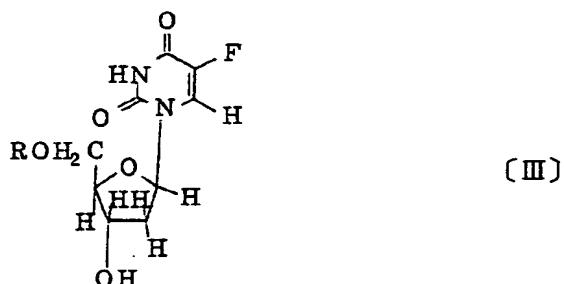


5

〔式中、 $R_1'$ 、 $R_2'''$  は異なり、それぞれ置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表わす。〕

で表わされる 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は、下記式 (III)

10



〔式中、R は保護基を表わす。〕

で表わされる化合物と下記式 (II)



〔 $R_1'$  は上記に同じ。〕

15

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘

導体とを塩基の存在下で反応せしめ、次いで保護基を脱離せしめた後、下記式〔IV〕



〔  $R_2'''$  は上記に同じ。 〕

5

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを塩基の存在下で反応せしめ、次いで必要に応じて塩生成反応に付すことによつて製造される。

10

本発明で用いる前記式〔III〕で表わされる化合物においてRは保護基を示すが、保護基としては例えばトリフェニルメチル基、トリフェニルメトキシアセチル基等の立体障害性の高い保護基が挙げられる。前記式〔III〕の化合物は通常の方法で製造することができる。

15

式〔III〕の化合物と式〔II〕のカルボン酸もしくはその反応性誘導体との反応は、両者を等モル用いて反応させる以外は、前述したと同様の方法によつて行うことができる。

20

保護基の脱離は、酸性あるいはアルカリ性の通常の加水分解条件で行うことができる。例えば、酢酸水溶液、塩酸水溶液などの酸性条件下、あるいはアンモニア性メタノール溶液などのアルカリ性条件下で行うことができる。

保護基の脱離後の式〔IV〕のカルボン酸もしくは



はその反応性誘導体との反応は、式〔Ⅳ〕のカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを等モル用いる以外は、前述したと同様の方法によつて行うことができる。また塩生成反応も前述したと同様の方法によつて行うことができる。

かくして本発明の 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩が製造される。

以下本発明を実施例により更に詳細に説明する。

#### 10 実施例 1

##### 3', 5'-ジアデイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの合成

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン 250 mg  
(1.01 mmole) を 10 ml の無水ピリジンに溶解し、  
15 氷冷攪拌下、アデイルクロリド 800 mg (4.37 mmole) を約 3 時間かけて加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を 50 ml の氷水中に注ぎ 1 時間攪拌の後、2 N 塩酸を加え pH を 4.00 とし、20 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチルを減圧下室温で留去して得られた粗生成物をクロロホルムに溶かし、シリカゲルカラムクロマトグラフィ-に付し、クロロホルム-エタノール [(95:5)~(90:10)] 溶出部分を集め濃縮し



て 3',5' - ジアデイル - 5 - フルオロ - 2' - デ  
オキシウリジンを得た。収率 40% であつた。

UV ( $\lambda_{max}$ ) : 209 nm, 268 nm

NMR ( $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$  - D<sub>3</sub>CO) :

5            1.5 - 1.8 (m, 8H), 2.1 - 2.5 (m, 10H)  
             4.2 - 4.4 (m, 3H), 5.1 - 5.3 (m, 1H), 6.3 (t, 1H),  
             7.9 (d, 1H, J = 6.5 Hz) .  
             m.p. : 44 - 45°C

## 実施例 2

10            3',5' - ジグルタリル - 5 - フルオロ - 2' - デ  
             オキシウリジンの合成  
             5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン 220 略  
             (0.89 mmole) を 3 ml の無水ピリジンに溶解し、  
             室温で無水グルタル酸 280 略 (2.46 mmole) を  
15            加え、室温で一夜さらに 80°C で 3 時間攪拌した。  
             反応混合物を 30 ml の氷水中に注ぎ 1 時間攪拌の  
             後 2N - 塩酸を加え pH を 4.00 とし、15 ml の酢  
             酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチルを減圧下室  
             温で留去して得られた粗生成物をクロロホルムに  
20            溶かしシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付  
             し、クロロホルム - エタノール [ (93 : 7) ~  
             (88 : 12) ] 溶出部分を集め濃縮して油状の  
             3',5' - ジグルタリル - 5 - フルオロ - 2' - デオ



キシウリジンを得た。収率 70 % であつた。

UV( $\lambda_{\max}$ ): 209 nm, 268 nm

NMR ( $\delta$   $\frac{\text{TMS}}{\text{D}_3\text{COD}}$ ):

1.7-2.2 (m, 4H), 2.2-2.7 (m, 10H),

5 4.2-4.5 (m, 3H), 5.2-5.4 (m, 1H),

6.25 (t, 1H), 7.92 (d, 1H, J=6.5 Hz).

### 実施例 3

#### 3',5'-ジスクシニル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの合成

10 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン 500 略  
(2.02 mmole) を 6 ml の無水ピリジンに溶解し、  
室温で無水コハク酸 500 略 (5.00 mmole) を加  
え室温で一夜攪拌した。反応混合物を 60 ml の氷  
水中に注ぎ 1 時間攪拌の後 2 N-塩酸を加え pH を  
15 4.00 とし 30 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。  
酢酸エチルを減圧下室温で留去して得られた粗生  
成物をクロロホルムに溶かしシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィーに付し、クロロホルム-エタノ  
ール [(90:10) ~ (85:15)] 溶出部  
20 分を集め濃縮して 3',5'-ジスクシニル-5-フ  
ルオロ-2'-デオキシウリジンを得た。収率 80  
% であつた。

UV( $\lambda_{\max}$ ): 209 nm, 268 nm





NMR (  $\delta$  <sup>TMS</sup> <sub>D<sub>3</sub>CO</sub> ) :

2.5-2.7 ( m , 10 H ) , 4.2-4.4 ( m , 3 H ) ,

5.2-5.4 ( m , 1 H ) , 6.2 5 ( t , 1 H ) ,

7.9 2 ( d , 1 H , J=6.5 Hz ) .

5 m.p. : 116-117°C

#### 実施例 4

3',5'-ビス-( $\beta$ -カルボキシウンデカノイル)  
ル)-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの合  
成

10 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン 500 略  
( 2.02 mmole ) と 4-ジメチルアミノピリジン  
12.2 略 ( 0.1 mmole ) を 15 ml の無水ピリジン  
に溶解し室温で無水 n-オクチルコハク酸 1200  
mg ( 5.0 mmole ) を加え室温で一夜攪拌した。反  
15 応混合物を 100 ml の氷水中に注ぎ 1 時間攪拌の  
後 2 N-塩酸を加え pH を 4.0 とし 50 ml のクロロ  
ホルムで 3 回抽出した。クロロホルムを減圧下室  
温で留去して得られた粗生成物をクロロホルムに  
溶かし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
20 付しクロロホルム-エタノール ( 100 : 0 ) ~  
( 97 : 3 ) 溶出部分を集め濃縮して 3',5'-ビス-  
(  $\beta$ -カルボキシウンデカノイル ) -5-フル  
オロ-2'-デオキシウリジンを得た。収率は

85%であつた。

UV( $\lambda_{max}$ ): 209 nm, 268 nm

NMR ( $\delta$  <sup>TMS</sup> CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>):

0.85 (t, 6H), 1.3 (s, 28H), 2.1-2.9 (m, 8H),

5 4.2-4.4 (m, 3H), 5.1-5.2 (m, 1H),

6.15 (t, 1H), 7.9 (d, 1H, J=6.5 Hz).

# 実施例 5

## 3',5'-ビス(β-カルボキシトリデカノイル) -5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの合成

10 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン 500 mg  
(2.02 mmole) と 4-ジメチルアミノピリジン  
12.2 mg (0.1 mmole) を 15 ml の無水ピリジン  
に溶解し室温で無水n-デシルコハク酸 1340  
15 mg (5.0 mmole) を加え室温で一夜攪拌した。反  
応混合物を 100 ml の氷水中に注ぎ、1時間攪拌  
の後、2N-塩酸を加えpHを4.0とし50 ml のク  
ロロホルムで3回抽出した。クロロホルムを減圧  
下室温で留去して得られた粗生成物をクロロホル  
ムに溶かしシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
20 に付しクロロホルム-エタノール(100:0)  
~(98:2) 溶出部分を集め濃縮して3',5'-  
ビス(β-カルボキシトリデカノイル)-5-  
フルオロ-2'-デオキシウリジンを得た。収率は



80%であつた。

UV( $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ ): 209 nm, 268 nm

NMR( $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ ):

0.85 (t, 6H), 1.3 (s, 36H), 2.1-2.9 (m, 8H)

5 4.2-4.4 (m, 3H), 5.1-5.2 (m, 1H),

6.15 (t, 1H), 7.9 (d, 1H, J=6.5 Hz).

# 実施例 6

3',5'-ビス-( $\beta$ -カルボキシペンタデカノイル)-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの  
合成

10

15

20

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン 500 mg  
 (2.02 mmole) と 4-ジメチルアミノピリジン  
 12.2 mg (0.1 mmole) を 15 ml の無水ピリジン  
 に溶解し室温で無水n-ドデシルコハク酸 1480  
 mg (5.0 mmole) を加え室温で一夜攪拌の後 2 N  
 一塩酸を加え pH を 4.0 とし、50 ml のクロロホルム  
 で 3 回抽出した。クロロホルムを減圧下室温で  
 留去して得られた粗生成物をクロロホルムに溶か  
 し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し  
 クロロホルム-エタノール (100:0) ~ (98  
 :2) 溶出部分を集め濃縮して 3',5'-ビス-  
 ( $\beta$ -カルボキシペンタデカノイル)-5-フル  
 オロ-2'-デオキシウリジンを得た。収率は 80



％であつた。

UV( $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ ): 209 nm, 268 nm

NMR( $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ ):

0.85 (t, 6H), 1.3 (s, 44H), 2.1-2.9 (m, 8H)

5 4.2-4.4 (m, 3H), 5.1-5.2 (m, 1H),

6.15 (t, 1H), 7.9 (d, 1H, J=6.5 Hz).

### 実施例 7

3',5'-ビス-(3-カルボキシ-3-メチル  
-ペンタノイル)-5-フルオロ-2'-デオキシ  
ウリジンの合成

10

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン 500 mg  
(2.02 mmole) と 4-ジメチルアミノピリジン  
12.2 mg (0.1 mmole) を 15 ml の無水ピリジン  
に溶解し室温で無水 3,3-ジメチルグルタル酸

15

710 mg (5.0 mmole) を加え室温で一夜攪拌の  
後、2N-塩酸を加え pH を 4.0 とし 50 ml の酢酸  
エチルで 3 回抽出した。酢酸エチルを減圧下室温  
で留去して得られた粗生成物をクロロホルムに溶

20

しクロロホルム-エタノール (100:1) ~  
(95:5) 溶出部分を集め濃縮して 3',5'-ビス-  
(3-カルボキシ-3-メチル-ペンタノイ  
ル)-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを得



た。収率は 90 % であつた。

UV ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ ) : 209 nm, 268 nm

NMR ( $\delta_{\text{CDC}_{12}}^{\text{TMS}}$ ) :

1.12 (s, 12H), 1.9-2.5 (m, 10H), 4.2-4.4

5 (m, 3H), 5.1-5.2 (m, 1H), 6.2 (t, 1H),

7.9 (d, 1H, J=6.5 Hz).

#### 実施例 8

##### 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の 抗腫瘍活性 (腹腔内投与)

10 本発明の 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン  
誘導体について、マウス白血病 L1210 に対する抗  
腫瘍効果を親化合物の 5-フルオロ-2'-デオキ  
シウリジンおよび他の公知の抗腫瘍剤と比較した。

15 移植 7 日目のマウス白血病 L1210 腹水腫瘍細胞  
10<sup>5</sup> 個を B D F マウス (6 6 週, Ca 2 4 ♀, 1 群  
: 5 匹) の腹腔内に移植し、実験に供した。

腫瘍細胞移植 24 時間後より、1 日 1 回 5 日間  
薬剤を連続腹腔内投与した。

20 薬剤の抗腫瘍効果は、薬剤投与群の生存期間を  
対照群 (薬剤無投与) のそれに対する増加割合で  
示した。

すなわち、対照群に比し 30 % 生存期間を延長  
させるに要する薬剤投与量を ILS<sub>30</sub> とし、最大延



命率 (Max. ILS(%)) を示すに要する投与量を ILSmax として表わした。また、 $ILS_{max}/ILS_{30}$  を治療係数としてその薬剤の安全性を示す指標とした。

5 結果は第1表に示したとおりである。

第1表

化 合 物	抗腫瘍活性 ILS <sub>30</sub> ( $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ )	ILS <sub>max</sub> ( $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ )	Max. ILS (%)	治療係数 ( $ILS_{max} \cdot / ILS_{30}$ )
本発明化合物				
3',5'-ジデカノイル-5-フルオ ロ-2'-デオキシウリジン	18	180	52	10.0
3',5'-ジドデカノイル-5-フル オロ-2'-デオキシウリジン	1.0	45	62	45.0
3',5'-ジテトラデカノイル-5- フルオロ-2'-デオキシウリジン	—	4.5	61	—
3',5'-ジアデヒル-5-フルオ ロ-2'-デオキシウリジン	1	20	58	20.0
比較化合物				
5-フルオロ-2'-デオキシウリ ジン	200	400	54	2.0
3',5'-ジヘキサノイル-5- フルオロ-2'-デオキシウリジ ン	10	40	38	4.3
3',5'-ジシミトイル-5-フル オロ-2'-デオキシウリジン	0.8	4.0	55	5.0



第1表からわかるように本発明の化合物は、極めて低用量で抗腫瘍効果を発現し、また治療係数も極めて大きい。

#### 実施例 9

##### 5      5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の 抗腫瘍活性（経口投与）

本発明の化合物中3',5'-ジデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン, 3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジテトラデカノイル-5-フル  
10      オロ-2'-デオキシウリジンについて、マウス白血病 L1210 に対する抗腫瘍効果を親化合物の5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジオクタノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウ  
15      リジンと比較した。

移植7日目のマウス白血病 L1210 の腹水腫瘍細胞  $1 \times 10^5$  個を BDF<sub>1</sub> マウス（86週, Ca 24g, 1群: 5匹）の腹腔内に移植し、実験に供した。

腫瘍細胞移植24時間後より、1日目, 3日目  
20      および5日目の3回薬剤を経口投与した。

薬剤の抗腫瘍効果は、薬剤投与群の生存期間を対照群（薬剤無投与）のそれに対する増加割合で示した。



結果を第2表に示す。第2表からわかるように  
本発明の化合物に含まれる3',5'-ジデカノイル  
-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン3',5'-  
ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウ  
5 リジンおよび3',5'-ジテトラデカノイル-5-  
フルオロ-2'-デオキシウリジンは経口投与にお  
いても親化合物である5-フルオロ-2'-デオキ  
シウリジンおよび3',5'-ジオクタノイル-5-  
フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べ高い抗腫  
10瘍効果を示した。





第 2 表

化 合 物	投 与 量 (mg/kg/day)	I L S (%)	体重変化 (1-4d, g/mouse)
本発明化合物			
3',5'-ジデカノイル-5-	10	7	-0.8
フルオロ-2'-デオキシウ	30	26	-1.4
リジン	100	15	-2.4
	300	20	-3.8
3',5'-ジドデカノイル-5-	10	0	+1.0
フルオロ-2'-デオキシウ	30	5	+1.0
リジン	100	15	0
	300	40	-2.6
3',5'-テトラデカノイル-	1	3	+2.2
5-フルオロ-2'-デオキシ	3	3	+2.0
ウリジン	10	27	-0.8
	30	33	-1.4
	100	17	-2.4
比較化合物			
5-フルオロ-2'-デオキシ	10	15	+0.6
ウリジン	30	10	+1.8
	100	15	-4.2
	300	10	-5.2
3',5'-ジオクタノイル-5-	10	-5	+1.8
フルオロ-2'-デオキシウ	30	3	+1.6
リジン	100	-5	-2.8
	300	5	-2.2
コントロール	—	0	+0.4

## 実施例 10

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の  
エステラーゼによる加水分解速度

5 本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体について、ブタ肝臓より抽出したエステラーゼを用いて酵素的加水分解による親薬物（5-フルオロ-2'-デオキシウリジン）の放出速度を測定した。

10 薬剤を  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で等張りに酸緩衝液（ $\text{pH } 7.00$ ）に溶解し、 $37^\circ\text{C}$  でブタ肝臓より抽出したエステラーゼ（シグマ社製）を酵素濃度  $0.03 \text{ units}/\text{ml} \sim 150 \text{ units}/\text{ml}$  となるように加えた後経済的にサンプル（ $10 \mu\text{l}$ ）をHPLCカラムに注入して酵素反応によつて放出された5-フル  
15 オロ-2'-デオキシウリジン量を測定した。

各酵素濃度において、加えた5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の  $1/2$  量が、親薬物に変換されるのに要した時間（ $t_{1/2}$ ）を酵素による加水分解速度の指標として示した。

20 結果は第3表の通りである。



第 3 表

化 合 物	酵 素 濃 度 (units/ml)	t <sub>1/2</sub> (min)
本発明化合物		
3',5' - ジデカノイル - 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン	0.3 0.6	140 72
3',5' - ジドデカノイル - 5 - フルオ ロ - 2' - デオキシウリジン	150	4000
3',5' - ジアデイル - 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン	6.0 12.0	438.7 216.5
3',5' - ジグルタリル - 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン	150.0	437.2
3',5' - ジスクシニル - 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン	150.0	3224.0
比 較 化 合 物		
3',5' - ジプロパノイル - 5 - フルオ ロ - 2' - デオキシウリジン	3.0 6.0	47.4 24.2
3',5' - ジブタノイル - 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン	0.75 1.50	42.4 21.7
3',5' - ジヘキサノイル - 5 - フルオ ロ - 2' - デオキシウリジン	0.045 0.075 0.15	32.5 24.0 10.0
3',5' - ジオクタノイル - 5 - フルオ ロ - 2' - デオキシウリジン	0.03 0.045	18.2 15.6



第 3 表からわかるように本発明の化合物は、酵素反応によつて親薬物（5-フルオロ-2'-デオキシウリジン）を放出する速度が極めて遅く、生体内に投与後生体内の酵素系で徐々に5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを放出する性質を有することが支持される。

#### 実施例 1 1

##### プラズマ中の酵素系による薬剤からの FUdR の放出挙動

ラットプラズマ（20%）中 pH 7.0, 37°C での本発明化合物からの5-フルオロ-2'-デオキシウリジン（FUdR）の放出速度を測定した。

等張リン酸緩衝液によつて希釈したプラズマに本発明化合物を  $4 \times 10^{-5} \text{ M}$  (FUdR  $9.85 \mu\text{g/ml}$  に相当) の濃度になるように加え、37°C でインキュベートした。経時的にサンプル（10  $\mu\text{l}$ ）を HPLC カラムに注入して酵素反応によつて放出された5-フルオロ-2'-デオキシウリジン量（ $\mu\text{g/ml}$ ）を測定した。

結果は第 4 表に示した通りである。

第 4 表からわかるように本発明の化合物は3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジオクタノイル-5-フ



ルオロー2'-デオキシウリジンとの比較でラットのプラズマ中において親薬物を放出する速度が極めて遅く、生体に投与後生体内で徐々に5-フルオロー2'-デオキシウリジンを放出する性質を有することが明らかである。

5

第4表

化 合 物	5-フルオロー2'-デオキシウリジンの放出量( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )				
	100分後	200分後	300分後	400分後	500分後
本発明化合物					
3',5'-ジデカノイル-5-フルオロー2'-デオキシウリジン	4.7	6.7	7.8	8.5	9.3
3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロー2'-デオキシウリジン	1.2	2.2	2.9	3.8	4.2
比較化合物					
3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロー2'-デオキシウリジン	7.8	9.85	—	—	—
3',5'-ジオクタノイル-5-フルオロー2'-デオキシウリジン	9.85	—	—	—	—



## 実施例 1 2

注射剤の製造

本発明の化合物（3,5-ジミリストイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン）及び0.5～1  
 5 %のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を水溶液  
 （pH 6.00～7.50）に溶解し1 ml中に0.3 mg～  
 1 mgを含む注射剤を得た。

## 実施例 1 3

錠剤の製造

10	通常の方法により下記組成の錠剤を製造した。	
	本発明の化合物	50 mg
	(3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン)	
	乳 糖	50 mg
	コーンスターチ	40 mg
15	カルボキシメチルセルロースカルシウム	57 mg
	ステアリン酸マグネシウム	3 mg
	計	200 mg

## 実施例 1 4

カプセル剤の製造

20 1 カプセルが下記組成を有する硬質ゼラチンカ  
 プセルを通常の方法により製造した。



	本発明の化合物	10 mg
	(3',5'-ジテトラデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン)	
	乳 糖	120 mg
	結晶セルロース	67 mg
5	ステアリン酸マグネシウム	3 mg
	計	200 mg

### 実施例 15

#### リポソーム製剤の製造

10 レシチン 26 mg, コレステロール 5 mg 及び本発明化合物 (3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン) 40 mg を含有する生理食塩水を用いて、通常に従い超音波処理によつてリポソーム製剤を得た。

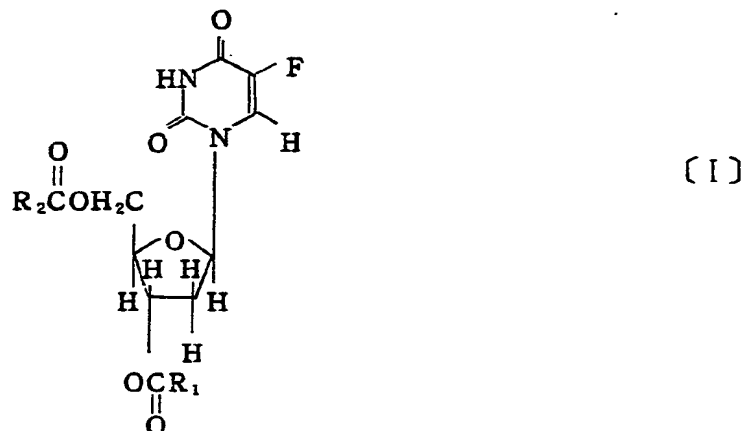
#### 産業上の利用可能性

15 本発明の 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は低用量で高水準の抗腫瘍効果を示しかつ安全性に於いて著しく優れており、生体内での 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの徐放化性能に於いても優れており、従つて悪性腫瘍の治療剤  
20 として極めて有用である。



## 請求の範囲

## 1. 下記式〔I〕



5

式中、 $R_1$ 、 $R_2$  は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1～18 のアルキル基、または炭素数 9～14 のアルキル基を表わす。

10

で示される 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

2. 経口又は静脈内投与形態にある請求の範囲第 1 項記載の抗腫瘍剤。

3. 錠剤、カプセル剤又は注射剤である請求の範囲第 1 項記載の抗腫瘍剤。

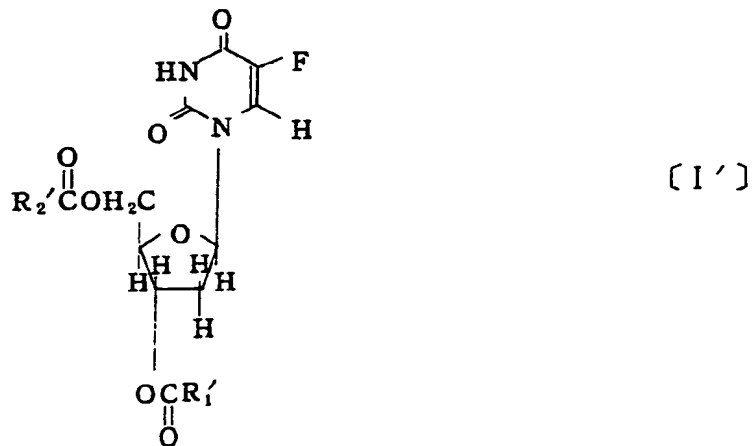
15

4. 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体を 0.1～180 略含有する請求の範囲第 1 項～第 3 項のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。





## 5. 下記式〔I'〕



5. 〔式中、 $R_1'$ ,  $R_2'$  は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1~18 のアルキル基を表わす。〕

で表わされる 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩。

## 6. 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンと下記式〔II〕

10



〔II〕

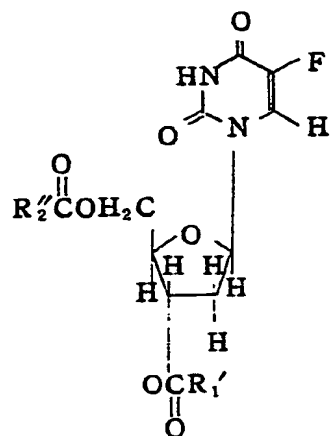
- 〔式中、 $R_1'$  は置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1~18 のアルキル基を表わす。〕

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを反応せしめ、必要に応じて塩生成反応に付すことを特徴とする下記式〔I'-a〕

15



40

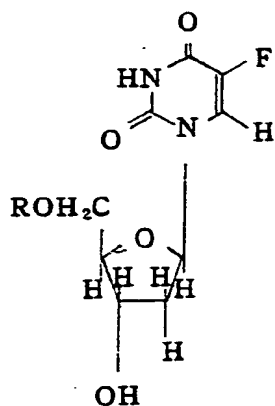


[I'-a]

〔式中、 $R_1'$ と $R_2'$ とは同じであり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアシル基を表わす。〕

5      で表わされる5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩の製造法。

7.    下記式〔Ⅲ〕



〔Ⅲ〕

〔式中、Rは保護基を表わす。〕

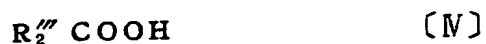
10    で表わされる化合物と下記式〔Ⅱ〕



〔 $R_1'$ は上記に同じ。〕

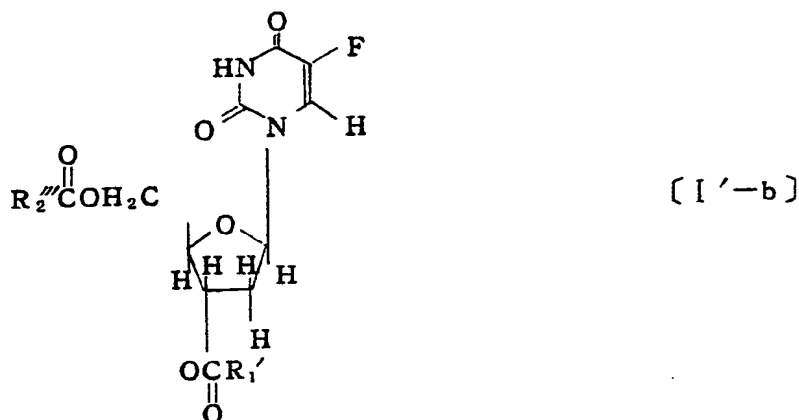


で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを塩基の存在下で反応せしめ、次いで保護基を脱離せしめた後下記式〔Ⅳ〕



5      [  $R_2'''$  は上記に同じ。 ]

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを塩基の存在下で反応せしめ、次いで必要に応じて塩生成反応に付すことを特徴とする下記式〔Ⅰ'-b〕



〔 式中、 $R_1'$ 、 $R_2'''$  は異なり、それぞれ置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ～ 18 のアルキル基を表わす。 〕

15      で表わされる 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩の製造法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP84/00368

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-family: monospace;">Int. Cl. <sup>3</sup> C07H 19/06, A61K 31/70</div>		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07H 19/06, A61K 31/70	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>4</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>11</sup>		
Category <sup>12</sup>	Citation of Document, <sup>15</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
Y	Biochemical Pharmacology, Vol. 14, No. 11 (1965), Y. Nishizawa, et al, P.1605-1619	1 - 7
Y	Biochemical Pharmacology, Vol. 15, No. 5 (1966), J. E. Casida, et al, P. 627-644	1 - 7
A	JP,A,58-49315 (Mitsui Seiyaku Kogyo Kabushiki Kaisha) 23.March.1983 (23.03.83)	1 - 7
A	US, A, 4118484 (The Upjohn Co.) 3.October.1978 (03.10.78)	1 - 7
A	JP,A,51 - 59880 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 25.May.1976 (25.05.76)	1 - 7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>16</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"g" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>1</sup>	
October 12, 1984 (12.10.84)	October 22, 1984 (22.10.84)	
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>	
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. <sup>3</sup> 007 H 19/06, A 61 K 31/70		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
I P C	007 H 19/06, A 61 K 31/70	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	Biochemical Pharmacology, 第14巻、第11号、 (1965), Y. Nishizawa, et al, P. 1605-1619	1-7
Y	Biochemical Pharmacology, 第15巻、第5号、 (1966), J. E. Casida, et al, P. 627-644	1-7
A	JP, A, 58-49315 (三井製薬工業株式会社) 23.3月.1983 (23.03.83)	1-7
A	US, A, 4118484 (The Upjohn Co.) 3.10月.1978 (03.10.78)	1-7
A	JP, A, 51-59880 (旭化成工業株式会社)、 25.5月.1976 (25.05.76)	1-7
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
12.10.84	22.10.84	
国際調査機関	権限のある職員	407252
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	佐 伯 とも子